

ПОИСК НОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Е.А. Лукьянец
ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», г. Москва

Резюме

Представлен обзор разрабатываемых, исследуемых и применяемых в клинической практике в России и за рубежом фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Описаны основные свойства фотосенсибилизаторов на основе производных гематопорфирина, хлоринов, фталоцианинов, нафталоцианинов, бензопорфиринов, феофорбидов, порфицеинов и др. Перечислены основные лекарственные препараты на их основе, указана область клинического применения. Особое внимание уделено производным фталоцианинов и его структурных аналогов. В частности, подробно освещены отечественные фотосенсибилизаторы, разработанные во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» в рамках Программы по разработке и практическому освоению в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения онкологических, инфекционных и других опасных заболеваний. Описаны методы синтеза, даны спектральные, физические и биологические характеристики синтезированных соединений.

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, фталоцианины.

Фотосенсибилизаторы (ФС), применяемые в фотодинамической терапии (ФДТ), после введения в организм, избирательно локализуются в опухоли и при световом, в частности лазерном, возбуждении продуцируют цитотоксические вещества, прежде всего синглетный кислород (1O_2). Структура ФС, их характеристики и области применения широко описаны в литературе, подробные обзоры – в источниках [1–12].

«Идеальный» ФС должен удовлетворять целому ряду требований:

- наличие интенсивной полосы поглощения в красной или ближней ИК области спектра – в так называемом «терапевтическом окне»;
- отсутствие агрегации в водных растворах, приводящей к падению квантового выхода генерации 1O_2 ;
- наличие интенсивной флуоресценции, позволяющей одновременно проводить флуоресцентную диагностику, и достаточно большое время триплетного состояния, обеспечивающее возможность реализации фотодинамического эффекта;
- высокая стабильность при хранении и эксплуатации, в частности фазовая стабильность – отсутствие образования осадка;
- отсутствие общей токсичности.

Недостатком применяющихся ФС на основе **производных гематопорфирина** (рис. 1), например HPD (hematoporphyrin derivative), фотофрин-2, фотогем, является невысокая интенсивность поглощения в полосе фотовозбуждения (625–640 нм). Значительное собственное поглощение биологической ткани в этой спектральной области обуславливает малую глубину проникновения излучения и затрудняет лечение опухолей больших размеров.

В настоящее время ведется поиск новых, более эффективных ФС в различных классах органических красителей, прежде всего среди порфиринов и их синтетических аналогов. **Хлорины** (дигидропорфирины) характеризуются сильным возрастанием интенсивности длинноволновой полосы и ее смещением в красную область по сравнению с порфиринами. Среди хлоринов следует отметить водорастворимые моно-L-аспартилхлорин e_6 и другие различные формы хлорина e_6 (рис. 2, а), в частности отечественные препараты фотодитазин, радахлорин и белорусский фотолон [13, 13], а также синтетические хлорины – 5,10,15,20-тетракис(м-гидроксифенил)хлорин (темопорфин, m-THPC, фоскан) и производные бензопорфирина (бензопорфирин моноокислота, кольцо А), структурные формулы которых представлены на рис. 2, б и 2, в.

В последнее время ведется поиск порфиринов более сложного строения, например содержащих в молекуле фрагменты карборанов, что позволяет использовать их не только как ФС для ФДТ, но и как препараты для бор-нейтронозахватной терапии [15].

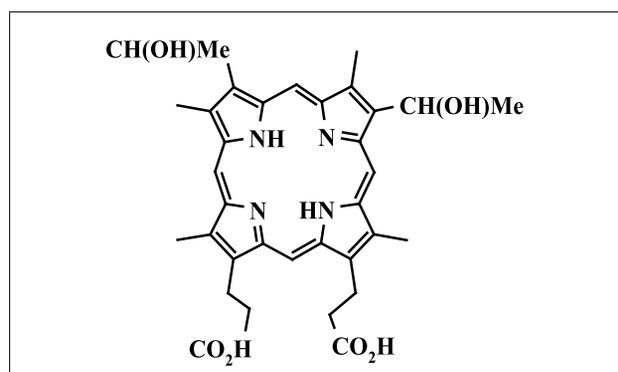


Рис. 1. Гематопорфирин

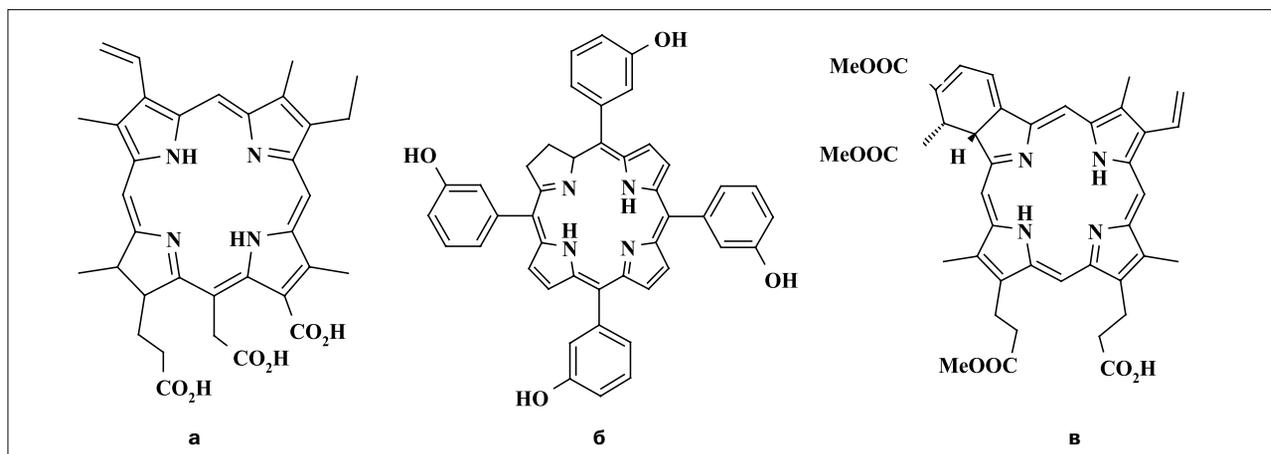


Рис. 2. Производные хлорина:

а – хлорин e6; б – темпорфин (m-THPC); в – бензопорфина моноокислота, кольцо А

Моно-L-аспартилхлорин e₆ (препарат NPe₆, MACE, Nippon Petrochemical, Япония) поглощает при 664 нм с молярным коэффициентом поглощения ϵ около 25000 M⁻¹см⁻¹, характеризуется отсутствием кожной токсичности.

5,10,15,20-тетракис(м-гидроксифенил)хлорин (Scotia Quanta Nova) имеет максимум поглощения при 652 нм с экстинкцией 22400 M⁻¹см⁻¹, квантовый выход генерации ¹O₂ 0,43). Используется в смеси ПЭГ, спирта и воды или в мицеллярной смеси. Обладает длительной кожной токсичностью, для повышения эффективности рекомендуется проводить облучение через 7–9 дней после введения.

Производные бензопорфина с максимумом поглощения при 690 нм ($\epsilon = 33000$ M⁻¹см⁻¹) являются синтетическими аналогами хлорина, полученными реакцией диенового синтеза протопорфина IX с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.

Бензопорфин моноокислота, кольцо А (BPD, QuadraLogic Technologies) с максимумом поглощения при 690 нм ($\epsilon = 33000$ M⁻¹см⁻¹) нерастворим в воде и используется в виде липосомальных композиций или масляных эмульсий для лечения рака кожи и псориаза. Под названием визудин широко используется для лечения субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ). Быстро выводится, что хорошо для лечения СНМ, для онкологии – эффективен в течение всего нескольких часов после инъекции.

В качестве ФС используются также **металлические комплексы пурпуринов** (PDT Inc., Санта-Барбара, США). Так, оловянный комплекс этиопурпурина (SnET2) с максимумом при 660 нм ($\epsilon \sim 30000$ M⁻¹см⁻¹) проходит в США клинические испытания для ФДТ простаты, карциномы кожи и саркомы Капоши. Обладает длительной кожной фототоксичностью – до 1–2 месяцев.

Феофорбиды, производные хлорофилла, не содержащие металла и алифатической боковой цепи, являются эффективными ФС с низкой кожной токсичностью (рис. 3). Например, гексилловый эфир феофорбида-а (HPPH, photoclор), имеющий максимум поглощения

660 нм, высокоэффективный при низких дозах, разрешен для клинического применения в США.

Перспективными ФС для ФДТ, поглощающими в ближнем ИК диапазоне спектра, являются **бактериохлорины** (тетрагидропорфирины). Гидрирование еще одной двойной связи в молекуле хлорина приводит к дальнейшему батохромному смещению длинноволновой полосы поглощения. Проблемой здесь является поиск устойчивых при хранении производных бактериохлорина, поскольку при гидрировании порфиринового кольца одновременно со спектральным смещением уменьшается стабильность молекулы в реакциях окисления. Одним из способов решения этой проблемы является использование металлических комплексов. Так, Tookad (Израиль-ФРГ-Франция) – палладиевое производное бактериохлорина с максимумом поглощения при 760 нм разрешен для лечения простаты. Осуществлен еще один способ стабилизации молекулы, бактериохлорина – замена атома кислорода в бактериопурпурине атомом азота, при этом образуются циклические имиды [12].

Некоторые **производные порфицена**, синтетического изомера порфина (рис. 4, а), также являются перспективными ФС, например 2,7,12,17-тетрафе-

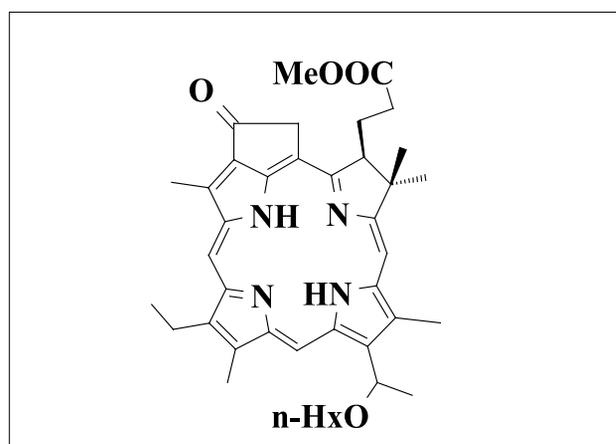


Рис. 3. Гексилловый эфир феофорбида-а (HPPH, photoclор)

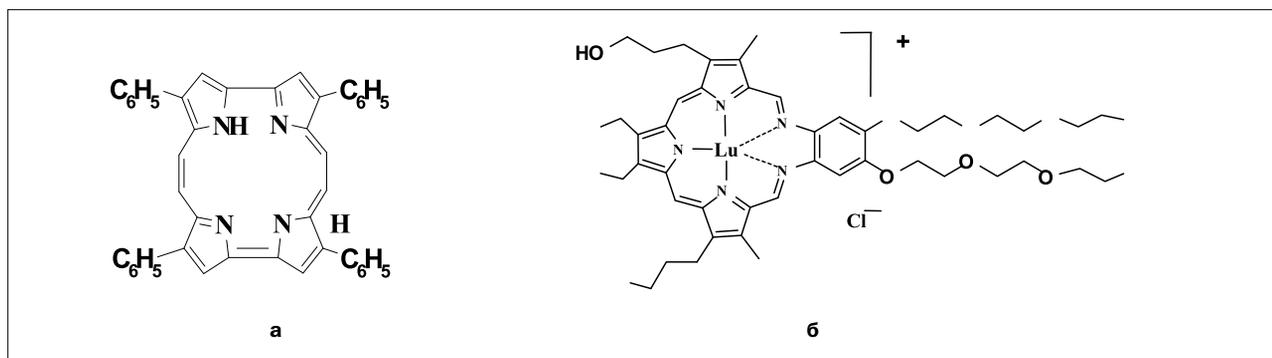


Рис. 4. Порфицены и тексаферины:
а – 2,7,12,17-тетрафенил порфицена; б – тексаферин лютеция

нилпорфицен с длинноволновой полосой при 659 нм ($\epsilon = 50000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Лютециевый комплекс тексаферина (Pharmasuclics, Пало-Альто, США) – синтетический аналог порфирина с расширенным макрокольцом (рис. 4, б), растворим в воде и проявляет достаточно интенсивное поглощение вблизи 732 нм.

Присущие большинству ФС для ФДТ водорастворимых производных порфиринов недостатки в значительной мере устраняются при использовании их структурного аналога – фталоцианина и его производных.

Фталоцианины (рис. 5) являются сравнительно дешевыми чисто синтетическими красителями, технология получения которых позволяет осуществлять их наработку в требуемых количествах на доступном оборудовании. Благодаря особенностям их молекулярной структуры, прежде всего наличию в молекуле мостиковых атомов азота, эти соединения имеют более интенсивную длинноволновую полосу поглощения, чем порфирины, к тому же их поглощение смещено в красную область спектра, где прозрачность биологических тканей выше, что расширяет терапевтические возможности метода [15–18].

Подробному описанию свойств этих ФС и их клинического использования посвящена обширная литература (например, обзоры [1–12]). Рассмотрим более подробно отечественные ФС для ФДТ, в основном производные фталоцианина и его структурных аналогов, разработанные в рамках Программы по

разработке и практическому освоению в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения онкологических, инфекционных и других опасных заболеваний, финансировавшейся Правительством г. Москвы.

Для увеличения эффективности ФДТ за счет повышения глубины проникновения возбуждающего излучения необходим целенаправленный синтез новых водорастворимых производных фталоцианинов. Изучение зависимости физических и химических свойств фталоцианинов от их строения позволило спрогнозировать возможные структуры водорастворимых фталоцианинов, обладающих к тому же комплексом необходимых для их применения в ФДТ свойств. Структурная модификация фталоцианинов может быть произведена тремя различными способами, все они использовались в работе по указанной Программе:

1. Введение заместителей в бензольные кольца фталоцианинов или их аннелирование – наращивание дополнительных бензольных колец (переход к конденсированным аналогам, например нафталоцианинам) – и азамещение. Этим достигается как изменение спектральных свойств соединений, так и придание им растворимости в требуемом растворителе. Так, растворимость в воде может быть достигнута введением кислотных остатков – сульфо-, карбокси-, фосфонатных групп (кислотные красители), остатков четвертичных аммониевых групп (катионные красители) или нейтральных заместителей – остатков глюкозы, полиэтиленгликолевых цепей.

2. Изменение центрального атома металла является простейшим и эффективнейшим способом управления физическими свойствами фталоцианинов. Так, введение в молекулу фталоцианина магнитных атомов (алюминия, галлия, цинка, кремния и т.д.) позволяет получать эффективные ФС для флуоресцентной диагностики и ФДТ. Введение переходных металлов (кобальта, железа, марганца и др.) приводит к получению нелюминесцентных фталоцианинов, обладающих каталитической активностью в ряде реакций, в особенности реакций окисления, и являющихся структурными моделями ряда биологически важных соединений – гема, цитохромов,

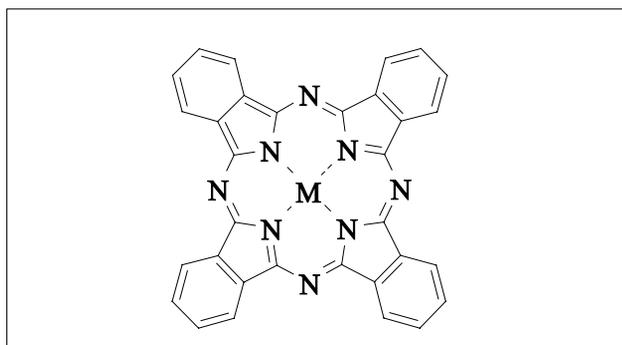


Рис. 5. Фталоцианин

витамина B_{12} и т.д. Это их свойство, в частности, лежит в основе каталитической терапии онкологических заболеваний [19, 20, 21], рассмотрение которой выходит за рамки настоящего обзора, а также используется для модификации молекул ДНК в генной инженерии [22].

3. Структурная модификация макрокольца фталоцианина, например замена мостиковых атомов азота на метиновые группы (переход к тетрабензопорфинам), также является способом управления их фотофизическими свойствами. Так, полученные палладиевые и платиновые комплексы мезо-тетраарилтетрабензопорфина, обладающие способностью к фосфоресценции, могут быть использованы в качестве сенсибилизаторов генерации 1O_2 , а также для определения концентрации кислорода в ткани по тушению фосфоресценции красителя, степень которой зависит от содержания кислорода [23, 24].

Из водорастворимых фталоцианинов наиболее доступны и изучены в качестве препаратов для ФДТ их сульфопроизводные, особенно хлоралюминиевый и цинковый комплексы [16, 17]. Их эффективность и механизм действия зависят от степени сульфирования, причем большинство из них являются все же более эффективными ФС, чем их порфириновые аналоги (НРД, фотофрин-2).

На основе сульфозамещенного фталоцианина алюминия (рис. 6,а) создан препарат фотосенс [17, 18], который прошел широкие клинические испытания в ведущих московских медицинских учреждениях (Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Онкологический институт им. П.А. Герцена, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Онкологический клинический диспансер № 1 и др.), показавшие довольно высокую терапевтическую его эффективность по отношению к различным видам и локализациям опухоли. В настоящее время фотосенс разрешен к медицинскому применению в РФ и широко используется в клинической практике. Препарат представляет собой композицию натриевых солей технологически воспроизводимого продукта сульфирования незамещенного фталоцианина алюминия разной степени замещения – ди-, три- и тетрасульфо-фталоцианина гидроксид алюминия с содержанием дизамещенного продукта $20 \pm 5\%$ и со средней степенью сульфирования около 3. Целесообразность выбора именно смеси, а не индивидуальных соединений, подтверждается выводами зарубежных авторов [25, 26], что оптимальными (относительно ФДТ) спектральными свойствами в растворах и способностью накапливаться в клетке в мономерной (фотоактивной) форме обладают смеси сульфированного фталоцианина алюминия, состоящие из различных региоизомеров или нескольких компонентов с различной степенью замещения. Фотосенс поглощает в красном спектральном диапазоне с максимумом при 675 нм и молярным коэффициентом поглощения ϵ свыше $105 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$.

Существенным достоинством производимого по оригинальной технологии [27, 28] фотосенса является его более высокая доступность, чем прочих ФС, что позволяет использовать его при лечении различных заболеваний. Так, уже начато лечение с его помощью СНМ в офтальмологии, инфицированных ран, целого ряда кожных заболеваний. Основным недостатком фотосенса, как и большинства эффективных ФС, является длительное его удерживание в коже после сеанса ФДТ, что требует тщательного соблюдения пациентами светового режима. Однако эта особенность фотосенса позволяет его успешно использовать в многокурсовой терапии методом ФДТ, повышающей эффективность лечения.

Дальнейшие исследования показали, что сульфированный фталоцианин цинка обладает некоторым преимуществом перед фотосенсом в эффективности лечения, хотя и несколько уступает ему в длине волны поглощения, а также в заметной агрегации в водных растворах [29]. Еще более эффективным ФС оказался сульфированный безметалльный фталоцианин (рис. 6, б), на основе которого разработан препарат фталосенс. В настоящее время успешно завершены его доклинические исследования, рекомендовано начало клинических испытаний [30, 32, 32]. Основными преимуществами фталосенса по сравнению с фотосенсом является низкая кожная фототоксичность, расположение максимума поглощения в более длинноволновой области (690–695 нм), возможность применения в более низких дозах.

Во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» в рамках работы по указанной Программе был разработан новый экологически чистый процесс сульфохлорирования фталоцианинов хлорсульфоновой кислотой в органическом растворителе, позволяющий получать труднодоступные ранее сульфозамещенные фталоцианины высокой степени чистоты, в частности безметалльный фталоцианин [33]. Также были впервые синтезированы сульфозамещенные фталонитрилы, позволяющие получать индивидуальные тетрасульфозамещенные фталоцианины различных металлов [34]. Однако преимуществ их по сравнению с более доступными и дешевыми продуктами прямого сульфирования не обнаружено, хотя они и представляют интерес при получении индивидуальных производных, например конъюгатов различного строения.

Для повышения эффективности ФДТ за счет увеличения глубины проникновения возбуждающего излучения потребовался целенаправленный синтез новых водорастворимых производных фталоцианинов. Растворимость их в воде может быть достигнута введением в молекулу не только сульфогрупп, но и других заместителей: анионных, нейтральных, катионных. Такими соединениями являются достаточно хорошо изученные в настоящее время тетра-4- и окта-4,5-карбоксамещенные фталоцианины [35].

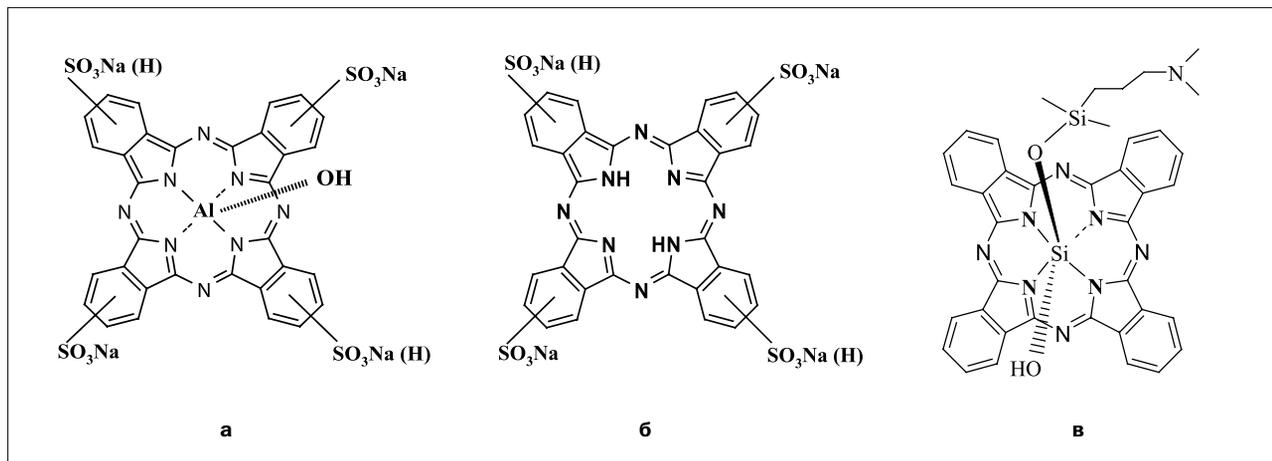


Рис. 6. Производные фталоцианина:

а – сульфозамещенный фталоцианин алюминия (фотосенс); б – сульфированный безметалльный фталоцианин (фталоценс); в – фталоцианин кремния (Pc4)

При изучении фармакокинетики натриевой соли окта-4,5-карбокси-фталоцианина оксиалюминия был обнаружен быстрый клиренс (по сравнению с фотосенсом) – интенсивность флуоресценции через 20 часов после введения уменьшается фактически до уровня собственной флуоресценции ткани.

В поиске производных фталоцианинов с интенсивным поглощением в красной и ближней ИК областях спектра синтезирован ряд водорастворимых комплексов (алюминиевый, цинковый, кремниевый, оловянный) фталоцианина и его структурных аналогов с фосфонатными заместителями в макрокольце, например содержащих в макрокольце от 4 до 8 диэтоксифосфинилметильных групп [36, 37, 38]. Так, по реакции Арбузова-Михаэлиса из октачлорметилированного фталоцианина алюминия с триэтилфосфитом был получен окта(диэтоксифосфинилметил)фталоцианин алюминия. Максимум поглощения этого фталоцианина расположен на длине волны 698 нм с молярным коэффициентом экстинкции более $105 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Последующим гидролизом этого эфира выделен окта(дигидроксифосфинилметил)фталоцианин алюминия (рис. 7) с еще более батохромно смещенным длинноволновым максимумом поглощения.

Несомненным достоинством фталоцианинов является почти полное отсутствие агрегации в водных растворах. Испытания некоторых из предложенных сенсибилизаторов *in vitro* и *in vivo* показали достаточно хорошие результаты как по эффективности, так и по скорости выведения соединений из организма.

Среди зарубежных ФС ряда фталоцианинов следует отметить так называемый Pc4 (V.I. Technologies) – фталоцианин кремния (рис. 6, в), содержащий в аксиальных положениях одну гидроксильную группу и одну диметил(3-диметиламино-пропил)силоксигруппу. Этот ФС с максимумом поглощения при 680 нм применяется для лечения рака молочной железы, головы и шеи, саркомы, лимфомы, рака кожи.

Перспективными для целевой доставки ФС в опухоль являются их конъюгаты с различными носителями, в частности с моноклональными антителами, а также с α -аминокислотами, углеводами, аминосолями [38, 39, 40]. Известно, что структурная модификация порфиринов, в частности хлоринов, введением в их молекулу остатков α -аминокислот ковалентной пришивкой методами пептидного синтеза повышает их эффективность как ФС. Специалистами ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» были разработаны удобные методы синтеза почти не изученной группы производных фталоцианинов – их ковалентных конъюгатов с α -аминокислотами [41].

Возможными базовыми структурами для получения подобного рода соединений являются окта-4,5-карбоксизамещенные фталоцианины, фталольные группировки которых делают возможным получение различных производных фталоцианинов. Так, получены электронейтральные водорастворимые октакис(полиэтиленгликолевые) эфиры окта-4,5-карбоксифталоцианинов, представляющие интерес в качестве ФС.

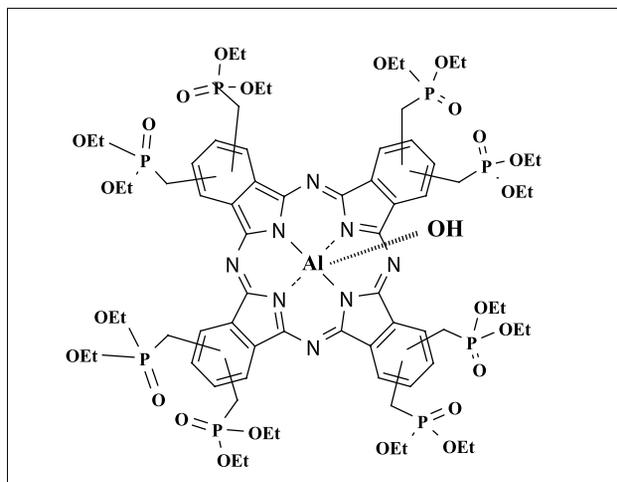


Рис. 7. Окта(диэтоксифосфинилметил)фталоцианин алюминия

Введение в молекулу карбоксизамещенных фталоцианинов остатков α -аминокислот может быть достигнуто применением производных фталевых кислот, прежде всего динитрилов, уже содержащих требуемые фрагменты, либо структурной модификацией карбоксигрупп готового макрокольца путём их предварительной активации, например превращением в ангидриды или галогенангидриды. По первому способу во ФГУП «ГНЦ НИОПИК» был осуществлен синтез ряда конъюгатов металлических комплексов окта-4,5-карбокси-фталоцианина с глицином и его N-метильным производным саркозином. α -Аминокислоты с первичными аминогруппами, в частности глицин, образуют с фталоильной группировкой циклические имиды, образуя ряд тетракарбоксизамещенных тетраимидов окта-4,5-карбокси-фталоцианина, тогда как α -аминокислоты со вторичными аминогруппами (саркозин) дают их октакарбоксизамещенные октаамиды. Синтезированные соединения достаточно легко растворимы не только в органических растворителях, но и в воде даже при комнатной температуре.

В электронных спектрах поглощения в водных растворах комплексов, содержащих восемь саркозиновых остатков, практически не наблюдается отличий в положении длинноволновой полосы по сравнению с окта-4,5-карбокси-фталоцианином. У комплексов, содержащих циклические имидные остатки, наблюдается гипсохромный сдвиг (~ 10 нм) и уменьшение интенсивности длинноволновой полосы, обусловленные агрегацией.

Синтезированы также новые водорастворимые анионные конъюгаты кобальтового, цинкового и оксиалюминиевого комплексов окта-4,5-карбокси-фталоцианина с моно- и дикарбоновыми α -, β -, γ -аминокислотами, а также с дипептидом – глицилглицином. Для повышения растворимости в воде осуществлен синтез нового ряда конъюгатов анионного типа карбокси-фталоцианинов с аналогами α -аминокарбоновых кислот, с β -аминоэтансульфоокислотой (таурином) [42]. Синтезированные тауринзамещенные фталоцианины (свободные кислоты и их натриевые соли) достаточно хорошо растворимы в воде, имеют четкую колебательную структуру полос в электронном спектре, свидетельствующую о малой степени агрегации. Исследование фармакокинетики и спектрально-флуоресцентных свойств натриевой соли тетра-(N-2-сульфоэтил)имида окта-4,5-карбокси-фталоцианина оксиалюминия показало, что она относительно быстро выводится из тканей животных: если флуоресценция фотосенса в течение первых суток в нормальной ткани животного уменьшается на 30%, у нее за тот же период она уменьшается в 3 раза.

Еще одним направлением исследований по синтезу водорастворимых соединений на основе окта-4,5-карбокси-фталоцианинов является получение их катионных производных. Взаимодействием их тетраангидридов с этиленхлоргидрином получены октакис-4,5-(β -хлорэтоксикарбонил)фталоцианины, кватерни-

зация которых обработкой триметиламином привела к образованию октахолиновых эфиров [42].

Осуществлен синтез также нового ряда водорастворимых фталоцианинов катионного типа с заместителями, содержащими кватернизованные диалкиламиногруппы. Так, получены четвертичные соли β -диэтиламиноэтилзамещенных тетраимидов окта-4,5-карбокси-фталоцианинов кобальта, цинка, алюминия с остатками йодистого метила и др.

Однако более доступными для широкого применения водорастворимыми фталоцианинами катионного типа являются продукты кватернизации хлорметильных производных фталоцианинов органическими основаниями, например пиридином или 2 диметиламиноэтанолом. Такие соединения обладают также прекрасными бактерицидными свойствами. На основе одного из них во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» разработан новый препарат для антимикробной ФДТ – холосенс, находящийся на стадии доклинических исследований (рис. 8).

В продолжение поиска на основе фталоцианина новых ФС, обладающих высокой фототоксичностью и хорошей фармакокинетикой, были получены ковалентные конъюгаты сульфированных фталоцианинов алюминия с аminosахарами – метилглюкамин, глюкозамин и продуктом перегруппировки Аматори глюкозилглицина – N-(1-дезоксид-Д-фруктозил-1)-глицином. В качестве исходных соединений для их синтеза был использован фотосенс, а также индивидуальная тетра-4-сульфоокислота $PcAlOH$. Реакция амидирования проводилась взаимодействием сульфохлоридов с D-глюкозамин и его аналогами в присутствии неорганического основания в воде.

Полученные комплексы обладают хорошей растворимостью в воде, причем они, в отличие от исходной тетра-4-сульфоокислоты $PcAlOH$, не проявляют склонности к агрегации.

Исследование накопления *in vivo* конъюгата тетра-4-сульфоокислоты $PcAlOH$ с N-метил-D-глюкамин (рис. 9) и соли фотосенса с N-метил-D-глюкамин

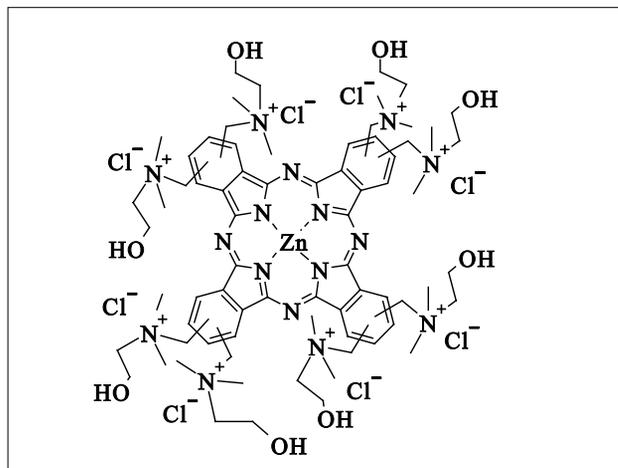


Рис. 8. Октакатионный фталоцианин цинка (холосенс)

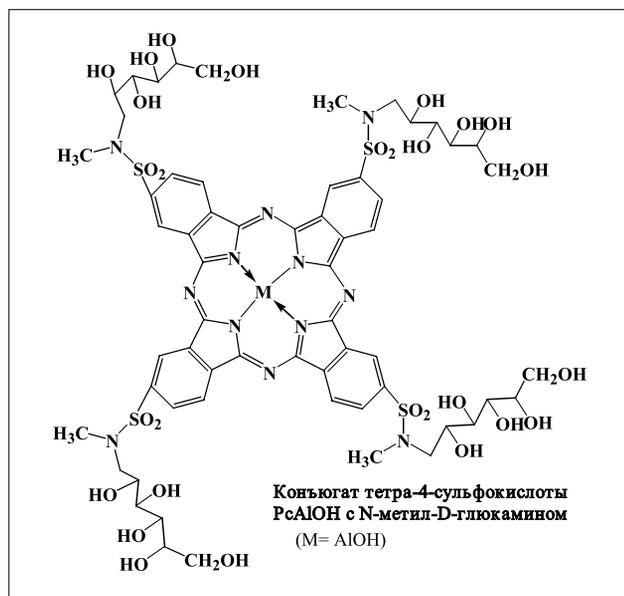


Рис. 9. Конъюгат тетра-4-сульфокислоты PcAlOH с N-метил-D-глюкаминном

(молярное соотношение в растворе 1:10) проводилось на группах мышей с карциномой Эрлиха. Спектрально-флуоресцентные исследования показали, что при введении конъюгата тетра-4-сульфокислоты PcAlOH с N-метил-D-глюкаминном клиренс меняется мало по сравнению с клиренсом при использовании фотосенса, тогда как контраст накопления в опухолевой ткани по сравнению с нормальной через 1 сутки после введения заметно выше.

Спектры флуоресценции и поглощения конъюгата фотосенса с глюкозамином, а также его фармакокинетика не отличаются существенно от таковых у фотосенса. Динамика деоксигенации гемоглобина в опухоли мыши при ФДТ показывает, что данный ФС более мягко действует на сосуды, чем фотосенс. Сравнение фармакокинетики фотосенса и его конъюгата с N-метил-D-глюкаминном (опухоль Эрлиха у мыши) выявило более высокий уровень накопления конъюгата на начальном этапе (1–3 часа после введения) при одинаковой селективности. Остаточное накопление в нормальной ткани через 2 недели после введения конъюгата выше в 1,5 раза, чем после введения фотосенса.

Синтезирован также конъюгат фотосенса с биотинкадаверинном (рис. 10). Испытания *in vivo* на опухолях с карциномой Эрлиха продемонстрировали полный некроз и выраженный васкулярный эффект даже при его концентрации 0,25 мг/кг массы тела [43].

Однако в характерном для фталоцианина спектральном диапазоне 660–680 нм поглощение несенсибилизированных тканей остается значительным (сравнимым с поглощением при реальных их концентрациях, накапливаемых в опухолевых тканях), что не дает возможности обеспечить терапию глубоких слоев злокачественных опухолей. Успешное применение метода ФДТ для лечения злокачественных ново-

образований стимулирует поиск новых ФС с улучшенными свойствами. Как уже было отмечено, наиболее перспективны для ФДТ ФС с максимумом поглощения в красном и ближнем инфракрасном диапазоне (700–800 нм), так называемом «терапевтическом окне» (где собственное поглощение биологической ткани минимально, что обеспечивает возможность более глубокого проникновения излучения в ткань и, как следствие, высокую эффективность терапии глубоко локализованных опухолей), а также обладающие высокой селективностью накопления в опухоли и ускоренным выведением из организма.

Изучена возможность использования в качестве ФС ближнего инфракрасного диапазона фенилтиозамещённых фталоцианинов общей формулы [3-(PhS)₄-5-R₄-PcM], где R = H, t-C₄H₉; M = NH, AlOH, Zn (рис. 11) [44, 45, 46]. Наличие фенилтиогрупп в бензольных кольцах макроцикла существенно смещает батохромно длинноволновую полосу поглощения соответствующих фталоцианинов по сравнению с их незамещёнными аналогами, что позволяет использовать эти соединения в качестве ФС, чувствительных в ближней ИК области спектра.

Наиболее детально изучены свойства тетра-3-фенилтио-фталоцианина гидроксиалюминия [3-(PhS)₄-PcAlOH] (препарат производства тиосенс) и безметалльного тетра-3-фенилтио-тетра-5-трет-бутил-Рс [3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcH₂].

Как известно [47–49], альтернативным способом придания растворимости фталоцианинам в воде, кроме введения в молекулу солибилизирующих заместителей, является использование добавок поверхностно-активных соединений, например фосфолипидов, неионогенных соединений (кремофоры, плуроники и т.д.). Кроме того, в последнее время широко исследуются системы целевой (таргетной) доставки ФС с помощью металлических и металлоксидных наночастиц (например [52–54]).

Для исследования *in vivo* фенилтиопроизводных фталоцианина с учетом их гидрофобности были разра-

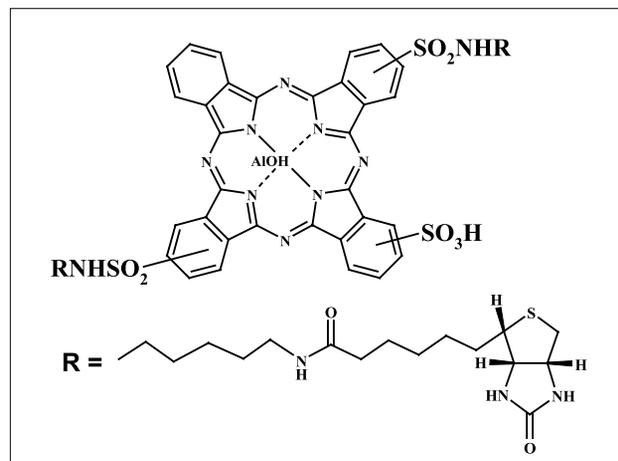


Рис. 10. Конъюгат Pс с биотинкадаверинном

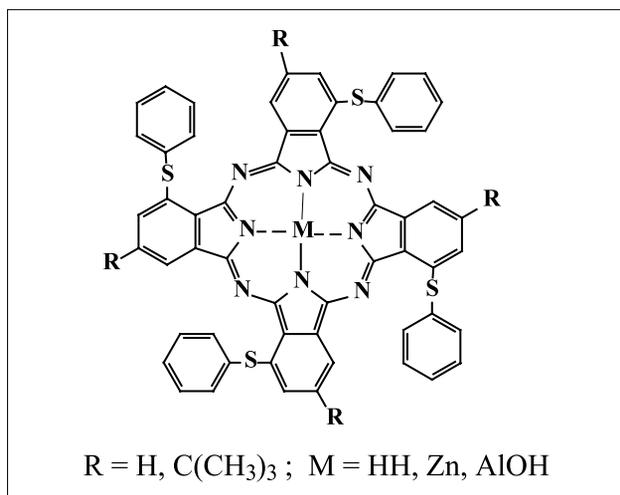


Рис. 11. Фенилтиопроизводные фталоцианина

ботаны липосомальные композиции на основе лецитина с модифицирующими добавками. Установлено оптимальное для этих соединений молярное соотношение компонентов лецитиновых липосом. Показано, что эти ФС могут быть эффективно использованы для ФДТ опухолей достаточно больших размеров, поскольку обладают интенсивным поглощением в спектральной области окна прозрачности биологической ткани.

Спектр поглощения тиосенса в биологической ткани представляет собой узкую полосу с максимумом на 720 нм и полушириной около 40 нм, а спектр флуоресценции при возбуждении He-Ne лазером – узкую полосу с максимумом на 730 нм.

Индекс селективности тиосенса в липосомальной лекарственной форме составляет примерно 1,5 через 0,5 часа после его введения и в последующие 5 часов быстро возрастает до 6, после чего скорость роста замедляется. Через 24 часа индекс селективности составляет 6,3, а за последующие двое суток достигает максимального значения 8,16, после чего начинает медленно снижаться.

Спектр поглощения 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcH₂ в биологической ткани представляет собой широкую полосу со слабо выраженными максимумами при 730–740 нм и 770–790 нм. В спектре флуоресценции этого ФС при возбуждении He-Ne лазером наблюдаются две полосы со спектральными максимумами на 740 и 810 нм.

Изучение интенсивности полосы флуоресценции 3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcH₂ со спектральным максимумом на 740 нм на мышах с опухолью Эрлиха показало, что ее значения в опухоли и коже максимальны через 0,5 часа после введения ФС и затем монотонно снижаются с достаточно высоким клиренсом. При изучении фотодинамической активности липосомальной лекарственной формы тиосенса установлено, что ФС тормозит рост опухоли Эрлиха на 80% и лимфолейкоза Р-388 на 84%.

ФДТ с использованием липосомальной формы

3-(PhS)₄-5-(t-Bu)₄-PcH₂ при облучении в спектральном диапазоне 730–740 нм проводилась на мышах с опухолью Эрлиха через 1,5–3 часа после его введения. В течение суток на поверхности облученной опухоли формируется некротический струп. Рост опухоли Эрлиха после ФДТ тормозится на 96% с излечением мышей в 33–67% случаев.

Таким образом, тиосенс в липосомальной лекарственной форме для внутривенного введения обладает высоким поглощением в спектральном диапазоне 710–740 нм в сенсibilизированной биологической ткани, намного превышающем ее собственное поглощение; высоким индексом селективности накопления в опухоли по отношению к нормальной ткани; высокой фотодинамической эффективностью, имеет возможность использования и для флуоресцентной диагностики [44–46].

Предложен ФС на основе 2,3,9,10,16,17,23,24-октакис(децилтио)-1,4,8,11,15,18,22,25-октахлорфталоцианина цинка (препарат октасенс) с максимумом поглощения в воде при 730 нм, солюбилизированный в мицеллярной форме с помощью неионного поверхностно-активного вещества типа плуроника (рис. 12). Он селективно накапливается в опухоли при облучении лазером с длиной волны излучения 732 нм и плотностью мощности 100–300 мВт/см² в течение 20 минут. Значения торможения роста опухоли (ТРО) на модели карциномы Эрлиха превышали 80%. Октасенс находится на доклинической стадии исследования.

С целью повысить эффективность ФДТ глубоких опухолевых тканей синтезированы также устойчивые к окислению новые макрогетероциклические системы – **тетраазахлорины и тетраазабактериохлорины**, не имеющие аналогов в отечественной и зарубежной литературе [55–60]. Благодаря интенсивному поглощению в красной и ближней ИК области спектра, эти соединения являются перспективными ФС для ФДТ.

Полученные, в частности, пирролидинозаме-

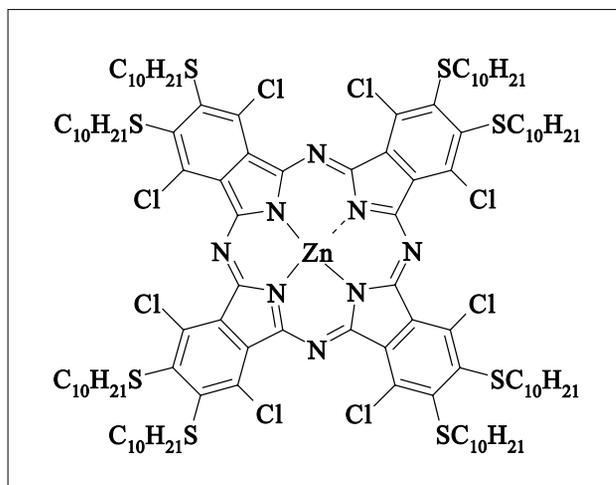


Рис. 12. 2,3,9,10,16,17,23,24-октакис(децилтио)-1,4,8,11,15,18,22,25-октахлорфталоцианин цинка

щенные тетраазахлорины не обладают темновой цитотоксичностью. Установлена выраженная фотодинамическая активность безметалльного N-метилпирролидино[3,4-b]тетрафенилтетраазахлорина (рис. 13) в отношении солидной формы опухоли Эрлиха при внутривенном введении его мицеллярных растворов в 4%-ном водном кремофоре EL в дозах 0,5 – 6,0 мг/кг массы тела за 0,5 или 24 часа до проведения ФДТ (ТРО до 90,0%).

Показано, что 10%-ный водный раствор плюроники F68 – эмульгатора искусственной плазмы крови – также хорошо солюбилизует эти тетраазахлорины. Разработанные композиции перспективны для дальнейшего исследования в связи с меньшей токсичностью плюроники F68 [61–63].

Еще одну группу перспективных ФС для ФДТ составляют 2,3-нафталоцианины (рис. 14) – простейшие симметричные линейно-конденсированные аналоги фталоцианинов [64, 65]. В их спектрах проявляется сильный bathochромный сдвиг длинноволновой полосы в ближнюю ИК область – до 800 нм и далее. Поэтому в терапии они могут быть использованы в сочетании с доступными диодными лазерами, излучающими в ближней ИК области спектра. Трудности заключаются в склонности водорастворимых нафталоцианинов к агрегации в растворах, что сильно снижает квантовый выход генерации $^{1}O_2$, что требует дополнительных операций, например использования липосомальных композиций. Из синтезированных и изученных замещенных цинковых комплексов нафталоцианина, поглощающих в спектральной области 760–770 нм [5], наибольшую эффективность в отношении воздействия на некоторые виды опухолей обнаружил тетра-6-бензамидо-нафталоцианин цинка.

Американскими исследователями получены также относительно фотостабильные бис(триалкилсилокси) нафталоцианины кремния, имеющие интенсивное поглощение в области 780 нм. Особенно эффективным среди них оказался бис(диизобутил-

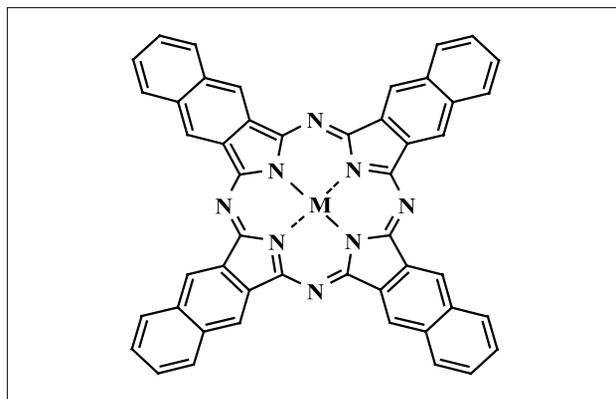


Рис. 14. 2,3-нафталоцианин

октадецилсилокси)-Si-2,3-нафталоцианин (препарат isoBOSINC) [66]. Сотрудниками ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» получен также целый ряд замещенных нафталоцианинов с поглощением в области 760–850 нм, в частности водорастворимый фосфорорганический нафталоцианин, который также обнаружил выраженную фотодинамическую активность.

Представляют интерес ФС, впервые полученные во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» – водорастворимые сульфопроизводные мезо-арилзамещенных **тетрабензопорфинов** [67, 68], имеющие в электронном спектре поглощения в видимой области две интенсивные полосы при 485, 663 нм ($Ar = Ph$). Они обладают хорошей аккумулялирующей способностью в опухолевой ткани, демонстрируют высокую фотодинамическую эффективность и имеют низкую токсичность в терапевтических дозах (рис. 15).

Как уже упоминалось, перспективными ФС для ФДТ, поглощающими в ближнем ИК диапазоне спектра, являются **бактериохлорины** (тетрагидропорфирины). Поиск новых ФС в ряду бактериохлоринов проводится в двух направлениях – созданием различных модификаций соединений, получаемых на основе природного сырья (бактериохлорофилла и

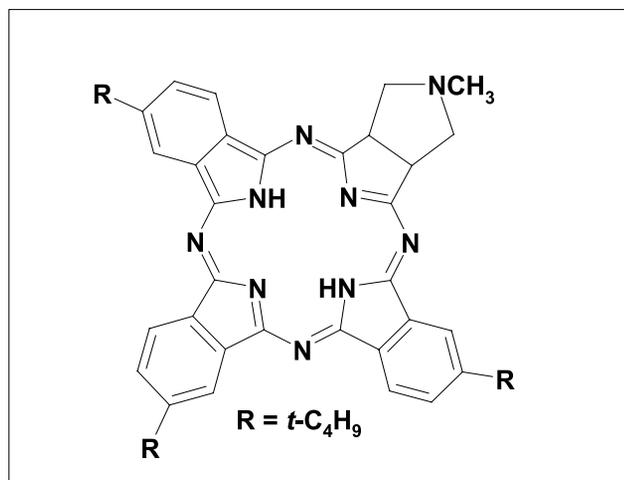


Рис. 13. N-метилпирролидино-[3,4-b]три(4'-трет.-бутилбензо)-тетраазахлорин

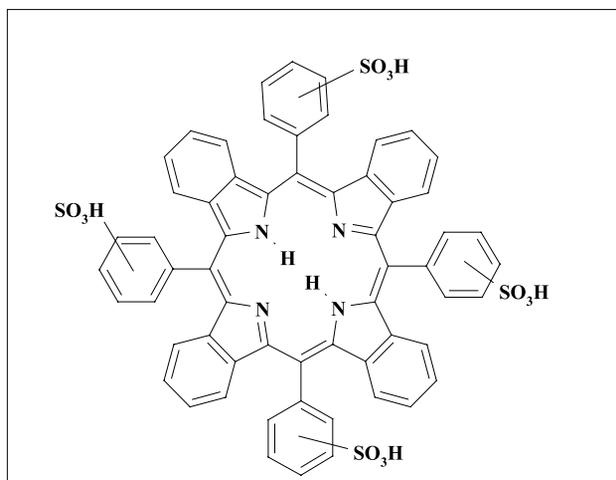


Рис. 15. Сульфозамещенный мезо-тетрафенилтетрабензопорфин

его производных), либо исследованиями в области чисто синтетических бактериохлоринов.

Во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» синтезированы и выделены в чистом виде неизвестные ранее чисто синтетические ФС ближнего ИК диапазона класса бактериохлоринов (рис. 16) – положительно заряженный мезо-тетра(4-бромбутил)-3-пиридил бактериохлорин тетрабромид, производные мезо-тетра(4-гидроксифенил)бактериохлорина, например, мезо-тетра(4-карбэтоксиметиленоксифенил)бактериохлорин, а также их электронейтральные и анионные аналоги. Полученные соединения имеют интенсивное поглощение в красной и ближней ИК области спектра (740–770 нм).

Одно из соединений – 3-РуВС – синтезировано алкилированием мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина 1,4-дибромбутаном. Исходный мезо-тетра(3-пиридил)порфирин получен конденсацией эквимольных количеств пиррола с 3-пиридинальдегидом в кипящей уксусной кислоте с наличием воздуха. Восстановление мезо-тетра(3-пиридил)порфирина проводили диимидом, генерируемым в условиях реакции из *p*-толуолсульфонилгидразина в присутствии сухого поташа в сухом пиридине. Катионная водорастворимая четвертичная соль 3-РуВС получена при кипячении мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина с избытком 1,4-дибромбутана в нитрометане в инертной атмосфере. В ЭСП спектре тетракатионной соли 3-РуВС в метаноле полосы Q_1 и Q_2 расположены при 761 и 515 нм. 3-РуВС отличается от известных катионных солей мезо-тетра(4-алкил-3-пиридил)бактериохлорина [69] наличием в алкильных (*n*-бутильной) цепях терминальных атомов брома, введение которых способствует увеличению вероятности интеркомбинационного перехода в триплетное состояние и тем самым увеличению выхода фотоиндуцируемого 1O_2 и, что более важно, позволяет провести дальнейшую кватернизацию с их участием и увеличивает количество катионных центров до восьми.

Соль 3-РуВС легко растворима в воде и водно-солевых растворах при комнатной температуре, стабильна в водных многокомпонентных растворах в течение 6 месяцев при варьировании концентраций от 2 до 40 мкМ в темновых условиях. 3-РуВС в бесклеточной среде подвержена фотовыцветанию, что сопровождается снижением интенсивности флюоресценции без изменения формы спектра.

3-РуВС обладает высокой фотоиндуцированной активностью в отношении опухолевых клеток человека различного эпителиального происхождения, низкой кожной фототоксичностью, меньшей по сравнению с фотосенсом. При исследовании фотоиндуцированной противоопухолевой активности 3-РуВС у животных выявлена высокая дозозависимая противоопухолевая эффективность [70].

Взаимодействием мезо-тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорина тетрабромидом с избытком сухого пиридина или диметиламиноэтанола в кипящем метаноле в течение 4,5 часов в инертной атмосфере синтезированы 8-кратно положительно заряженные соли четвертичных аммониевых оснований мезо-тетра[1-(4'-бромбутил)-3-пиридил]бактериохлорина (рис. 17). Эти ФС легко растворимы в воде и водно-солевых растворах при комнатной температуре, стабильны в водных многокомпонентных растворах в течение 1 месяца в темновых условиях, обладают способностью генерировать 1O_2 в водно-солевом растворе с квантовым выходом $\phi = 0,30 \div 0,40$. Тестирование *in vitro* показало, что они проявляют высокую фототоксичность в отношении опухолевых клеток человека.

Известны попытки использования в качестве ФС для ФДТ **ди- и триарилметановых красителей**, например родаминов, феноксазинов и т.д., однако они не имеют явных преимуществ по сравнению с известными ФС. Наибольшего внимания из них заслуживает родамин 123 – метиловый эфир незамещенного родамина – известный катионный липо-

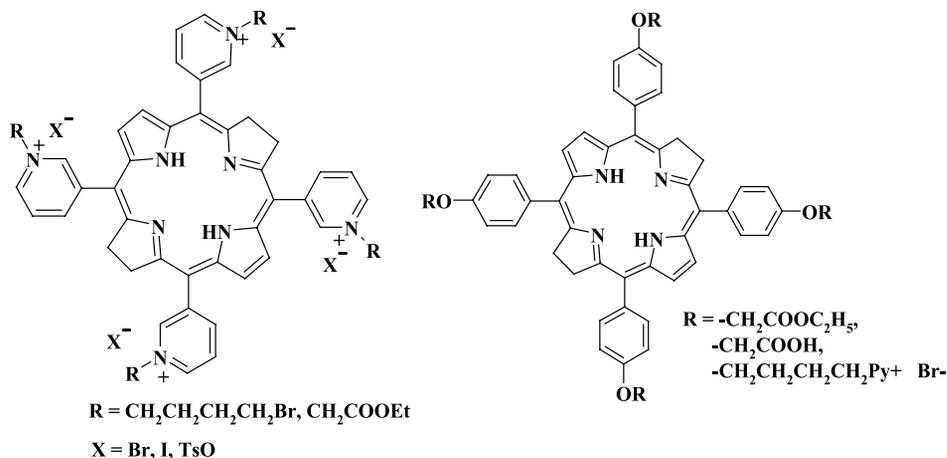


Рис. 16. Производные бактериохлорина

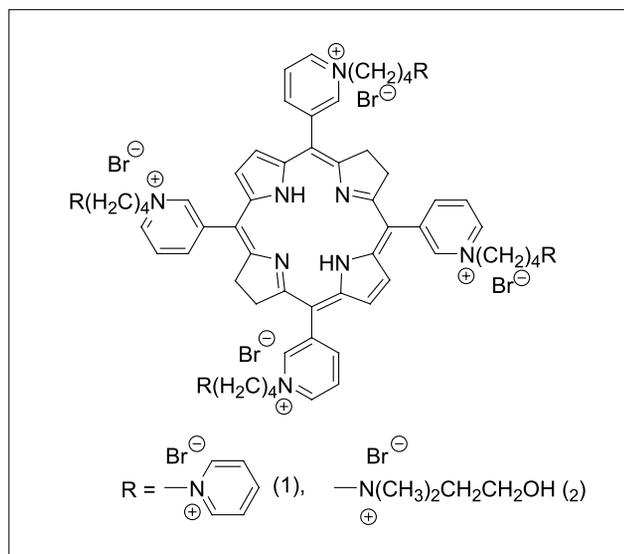


Рис. 17. Октакатионные бактериохлорины

фильный краситель (максимум поглощения в этаноле 511 нм). Обнаруженная селективная сорбция и удержание клетками опухоли катионных красителей, в частности родамина 123 (в 10–20 раз выше, чем нормальные клетки), могут быть объяснены более отрицательным значением митохондриального мембранного потенциала по сравнению с нормальными клетками в некоторых типах опухолей. Выявлен высокий ингибирующий эффект родамина 123 на клетках меланомы человека при действии излучения аргонового лазера ($\lambda_{\text{макс}} = 514,5 \text{ нм}$).

Для усиления фототоксичности родаминовых, феноксазиновых и фенфтазиновых красителей, имеющих низкий выход триплетного состояния, получены некоторые их производные с атомами тяжелых металлов в молекуле, в частности бром- и иодпроизводные [71], а также некоторые структурные аналоги феноксазинового красителя нильского синего.

Во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» синтезирован новый класс ФС – **N,N'-дифторборильные комплексы 3,3'-дифенилазадиизоиндолилметенов**, поглощающие в ближней ИК области спектра [72]. Была изучена фотодинамическая активность *in vivo* двух представителей класса на модели перевиваемой солидной формой саркомы S-37 у мышей. Максимум поглощения растворов исследуемых соединений в водном растворе 4%-ного эмульсора 268 определялся при 725 и 740 нм для R = t-Bu и R = OMe (рис. 18), соответственно [73]. При проведении ФДТ через 0,5 и 24 часа после введения образцов в дозах от 1 до 7 мг/кг массы тела значения ТРО достигали 86–91%. Среднее время удвоения объема опухоли относительно контрольной группы также значительно увеличилось у обоих ФС [73].

Существенного повышения эффективности и терапевтических возможностей по сравнению с

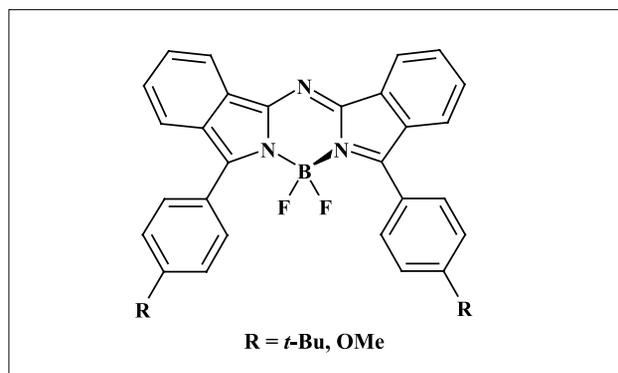


Рис. 18. N,N'-дифторборильные комплексы 3,3'-дифенилазадиизоиндолилметенов

фотосенсом, и со всеми известными ФС можно было бы достичь с использованием принципиально новых ФС, работающих в условиях гипоксии – дефицита кислорода. Подобного рода ФС, представляющие собой **титанильные комплексы фталоцианина** и его аналоги, при облучении в отсутствие кислорода обладают способностью к фотоокислению воды и образованию цитотоксических гидроксильных радикалов [74].

Особое место среди ФС для ФДТ занимает **5-аминолевулиновая кислота** (гидрохлорид), важнейшее природное соединение – общий предшественник порфиринов в микроорганизмах, растениях и животных. Это бесцветное соединение, накапливающееся преимущественно в опухолевой ткани и превращающееся в результате биологических трансформаций в протопорфирин IX (ППИХ) – фотоактивное вещество, обладающее люминесценцией и способное генерировать $^1\text{O}_2$ при облучении видимым светом (рис. 19). Накопление ППИХ в опухоли происходит в течение нескольких часов, и его высокий уровень удерживается 1–2 суток, тогда как в здоровых клетках ППИХ быстро превращается в фотонеактивный гем. Результатом накопления является более высокая флуоресценция опухоли по сравнению с окружающими тканями, что позволяет определить при

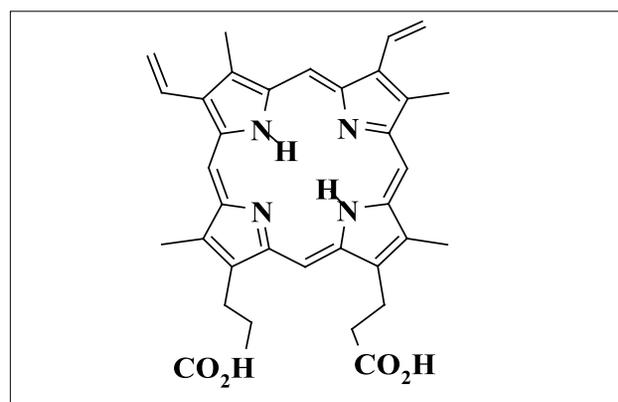


Рис. 19. Протопорфирин IX

интраоперационной диагностике границы местной распространенности злокачественного процесса и осуществить последующий контроль за эффективностью лечения. Такая избирательность является также основой эффективной ФДТ опухоли без повреждения окружающих тканей.

К достоинствам препаратов на основе 5-АЛК можно также отнести очень низкую темную токсичность и кожную фототоксичность. В настоящее время проводятся исследования по применению 5-АЛК в клиниках США, Германии, Великобритании и других стран для ФД и ФДТ онкологических заболеваний ряда локализаций, а также для лечения кожных заболеваний неопухолевой природы [75, 76]. Основными производителями препаратов на основе 5-АЛК являются фирмы Medoc (Германия) и DUSA (USA; Канада).

Перспективность использования 5-АЛК обусловила выраженный интерес во всем мире к поиску оптимального метода синтеза этого соединения и некоторых его производных [77]. Однако все эти методы нетехнологичны и трудоемки, что приводит к высокой стоимости этого продукта на мировом рынке и ограничивает его применение в клинической практике.

Начиная с 1996 г., во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» проводился поиск более эффективных путей синтеза 5-АЛК, в результате был разработан новый метод её синтеза из янтарного ангидрида.

Ключевой реакцией синтеза, определяющей новизну метода, является взаимодействие смешанного метилфенилового эфира янтарной кислоты с нитрометаном в диметилсульфоксиде с порошком КОН. В результате образуется метиловый эфир 5-нитролевулиновой кислоты, каталитическое гидрирование которого приводит к образованию АЛК [79]. Восстановление нитросоединения может быть осуществлено также электрохимическим методом [80]. В настоящее время аласенс разрешен для медицинского применения в России.

Наряду с достоинствами 5-АЛК имеет ряд недостатков. Основным является низкая липофильность и, как следствие, недостаточная проникаемость через биологические мембраны. В результате для достижения необходимого фармакологического эффекта необходимо применять довольно высокие ее дозы. Увеличение липофильности 5-АЛК можно достичь модификацией ее структуры, прежде всего превращением свободной карбоксильной группы в сложноэфирную. Алкиловые эфиры АЛК, являющиеся, как и сама АЛК, источником биосинтеза флуоресцентного ППХ, в последнее время все больше используются благодаря своей повышенной липофильности, во флуоресцентной диагностике и ФДТ злокачественных опухолей и некоторых неопухолевых заболеваний [81].

Во ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» разработан технологичный, экологически безвредный и экономичный способ получения **алкиловых эфиров 5-АЛК** в виде их гидрохлоридов общей формулы $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{NCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, где R – первичный или вторичный алкильный радикал $\text{C}_1\text{-C}_6$, этерификацией 5-АЛК в присутствии гетерогенных кислотных катализаторов – катионообменных смол Amberlyst 15 или КУ-2/8чс в H^+ -форме [82]. Показано, что нагревание гидрохлорида 5-АЛК и вышеперечисленных спиртов приводит к образованию соответствующих эфиров 5-АЛК с выходами от весьма высоких (свыше 90% для метилового эфира) до умеренных, изменяющимися в ряду $\text{MeOH} > \text{EtOH} > \text{HxOH} > \text{i-PrOH}$, что указывает на существенное влияние длины и разветвленности углеводородной цепи на выход продукта этерификации.

Таким образом, в настоящее время разработан достаточно большой ассортимент ФС, позволяющий существенно расширить возможные области применения и повысить эффективность ФДТ и флуоресцентной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

- Bonnett R. // Chem. Soc. Rev. 1995. Vol. 24. P. 19–33. Bonnett R. // Metal Complexes for Photodynamic Therapy. In "Comprehensive Coordination Chemistry II". Eds. McCleverty, Meyer Th.J. Elsevier. – 2003. – Vol. 9. – P. 945–1003.
- Photodynamic Therapy. Series: Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences. / Ed. T. Patrice. Nantes. France. – 2004.
- Ali H., van Lier J.E. Porphyrins and Phthalocyanines as Photosensitizers and Radiosensitizers. In "Handbook of porphyrin science". – 2011. – Vol. 4. – P. 1–119. Ali H., van Lier J.E. // Chem. Rev. – 1999. – Vol. 99. – P. 2379–2450.
- Bonnett R. Chemical Aspects of Photodynamic Therapy. Gordon and Breach Sci. Publ. – 2000.
- Верле Д., Гирт А., Богдан-Рай Т, Шнурпфайл Г. // Изв. РАН, Сер. хим. – 1998. – Т. 47. – С. 836–844.
- Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.–H., Childs C.J.H., Sibata C.H. // Photodiagnosis Photodynamic Therapy. – 2004. – Vol. 1. – P. 27–42.
- Sternberg, E., Dolphin, D. // Current Med. Chem. – 1996. – Vol. 3. – P. 239–272.
- Detty M.R., Gibson S.L., Wagner S.G. // J. Med. Chem. 2004. – Vol. 47 (16). – P. 3897–3915.
- Pandey Ravindra K., Zheng Gang. Porphyrin-based photosensitizers for PDT, Chapter in a book «Handbook of Porphyrins». / Eds. Smith K., Kadish K., Guillard R.). Academic Press. – 2000. – Vol 6. – P.157–230.
- Juarranz A, Jaén P, Sanz-Rodríguez F, Cuevas J, González S. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. // Clin Transl Oncol. – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 148–54.
- Manivannan Ethirajan, Yihui Chen, Penny Joshi and Ravindra K. Pandey // Chem. Soc. Rev. – 2011. – Vol. 40. – P. 340–362.
- Миронов А.Ф., Грин М.А., Ципровский А.Г., Сегеневич А.В., Дзарданов Д.В., Головин К.В., Цыганков А.А., Шим Я.К. // Биорганическая химия. – 2003. – Т. 29. – Вып. 2. – С. 214–221.
- Решетников А.В. // Фотосенсибилизаторы в современной клинической практике (обзор). – Материалы научно-практической конференции оториноларингологов ЦФО РФ «Лазерные технологии в оториноларингологии» под ред. В.Г. Зенгера и А.Н. Наседкина, Тула. – 2007.
- Чан Тхи Хай Иен, Раменская Г.В., Оборотова Н.А. // Росс. Биотерапевт. Ж. – 2009. Вып. 4. – С. 99–104.

15. Ol'shevskaya V.A., Savchenko A.N., Zaitsev A.V., Kononova E.G., Petrovskii P.V., Ramonova A.A., Tatarskiy Jr. V.V., Uvarov O.V., Moisenovich M.M., Kalinin V.N., Shtil A.A. // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2009. – Vol. 694. – P. 1632–1637.
16. Rosenthal I. // *Photochem. Photobiol.* – 1991. – Vol. 53. – P. 859–870.
17. Лукьянец Е.А. // *Росс. хим. журнал*. – 1998. – Т. 42. – Вып.5. – С. 9–16.
18. Lukyanets E.A. // *J. Porphyrins and Phthalocyanines*. – 1999 – Vol. 3(6/7). – P. 424–432.
19. Сыркин А.Б., Жукова О.С., Кикоть Б.С., Гатинская Л.Г., Трещалина Е.М., Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Михайлова Л.М., Колесникова Е.Ю., Оборотова Н.А., Полозкова А.П., Герасимова Г.К., Кузьмин С.Г., Лукьянец Е.А., Каляя О.Л., Ворожцов Г.Н., Трапезников Н.Н. // *Рос. хим. ж.* 1998. – Т. 42. – Вып. 5. – С. 140–146.
20. Volpin M.E., Vorozhtsov G.N., Gerasimova G.K., Zhukova O.S., Kazachkina N.I., Kaliya O.L., Krainova N.Yu., Levitin I.Ya., Luzhkov Yu.M., Lukyanets E.A., Novodarova G.N., Treschalina E.M., Syркин A.B., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. // *US Patent 6,004,953* (1999).
21. Kaliya O.L., Lukyanets E.A., Vorozhtsov G.N. // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. – 1999. – Vol. 3(6/7). – P. 592–610.
22. Koval V.V., Chernonosov A.A., Abramova T.V., Ivanova T.M., Fedorova O.S., Derkacheva V.M., Lukyanets E.A. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2001. – Vol. 20. – N 4–7. – P. 1259–1262.
23. Kogan B.Ya., Butenin A.V., Dashkevich S.N., Lukyanets E.A., Makarova E.A. // *Oxygen luminescence probes. Fluorescence microscopy and fluorescent probes*. Vol. 2. Ed. J. Slavik. N.Y. – 1998. – P. 137–143.
24. Savitsky A.P., Savitskaja A.V., Dashkevich S.N., Lukyanets E.A., Makarova E.A. // *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* Vol. 2980 (*Adv. in Fluorescence Technology III*). – 1997 – P. 352–357.
25. Edrei R., Gottfried V., Van Lier J.E., Kimel S. // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. – 1998. – Vol. 2. – P. 191. Brasseur N., Ali H., Langlois R., Wagner J.R., Rousseau J., van Lier J.E. // *Photochem. Photobiology*. – 1987. – Vol. 45. – N 5. – P. 581–586.
26. Qualls M.M., Thompson D.H. // *International J. of Cancer*. – 2001. – Vol. 93. – N 3. – P. 384–392.
27. Ворожцов Г. Н., Дмитриева Н.Д., Зелыхина В.А., Кузьмин С.Г., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Михаленко С.А., Сенников В.А., Соловьева Л.И., Якунина Т.В. // *Патент РФ 2 220 722* (2004). *Бюл. изобр.* – 2004. – № 1.
28. Негримовский В.М., Лукьянец Е.А., Сенников В.А., Краснов А.Л., Дмитриева Н.Д. // *Пат. РФ 2.164.233* (2001).
29. Kazachkina N., Zharkova N., Fomina G., Yakubovskaya R., Sokolov V. // *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* – 1996. – Vol. 2924. – P. 233–237.
30. Ворожцов Г.Н., Деркачева В.М., Казачкина Н.И., Лукьянец Е.А., Феофанов А.В., Фомина Г.И., В.И. Чиссов, Якубовская Р.И. // *Пат. РФ 2 183 635* (2002).
31. Морозова Н.Б., Якубовская Р.И., Деркачева В.М., Лукьянец Е.А. // *Росс. онкологический журнал*. – 2007. – С. 37–42.
32. Feofanov A., Grishina A., Karmakova T., Kazachkina N., Pecherskiikh E., Yakubovskaya R., Lukyanets E., Derkacheva V., Egret-Charlier M., Vigny P. // *Photochemistry and Photobiology*. – 2002. – Vol. 75. – P. 527–533.
33. Деркачева В.М., Важнина В.А., Кокорева В.И., Лукьянец Е.А. // *Патент РФ № 2181736* (2002); *Бюл. изобр.* – 2002. – № 12.
34. Negrimovski V.M., Derkacheva V.M., Lukyanets E. A., Weitemeyer A., Woehrlie D., Schneider G. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. – 1995. – Vol. 104. – P. 161–167.
35. Ворожцов Г.Н., Казачкина Н.И., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Михаленко С.А., Соловьева Л.И., В.И. Чиссов, Якубовская Р.И. // *Пат. РФ 2 193 563* (2002). *Бюл. изобр.* 2002. – № 33.
36. Ворожцов Г.Н., Коган Е.А., Лощенко В.Б., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Меерович Г.А., Торшина Н.Л., Южакова О.А. // *Пат. РФ 2 146 144* (2000). *Бюл. изобр.* – 2000. – № 7.
37. Meerovich G. A., Lukyanets E. A., Yuzhakova O. A., Kaliya O. L., Vorozhtsov G. N., Loschenov V. B., Torshina N. L., Stratonnikov A. A., Kogan E. A. // *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* – 1996. – Vol. 2924. – P. 86–90.
38. Meerovich G. A., Luk'yanets E. A., Yuzhakova O. A., Torshina N. L., Loschenov V. B., Stratonnikov A. A., Kogan E. A., Vorozhtsov G. N., Kunetz A. V., Kuvshinov Yu. P., Poddubny B. K., Volkova A. I. and Posypanova A. M. // *Proc. SPIE – Int. Soc. Opt. Eng.* – 1997. – Vol. 3191. – P. 193–197.
39. Ribeiro A.O., Tomé J.P.C., Neves M.G.P.M.S., Tomé A.C., Cavaleiro J.A.S., Iamamoto Y., Torres T. // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 9 (42). – P. 52.
40. Iqbal Z., Hanack M., Ziegler T. // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – Vol. 50. – P. 873–875.
41. Михаленко С.А., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А. // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т. 74. – №3. – С. 496–505.
42. Михаленко С.А., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А. // *Журнал общей химии*. – 2004. – Т. 74. – №11. – С. 1907–11.
43. Meerovich I.G., Jerdeva V.V., Derkacheva V.M., Meerovich G.A., Lukyanets E.A., Kogan E.A., Savitsky A.P. // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 2005. – Vol. 80. – N 1. – P. 57–64.
44. Смирнова З.С., Меерович И.Г., Лукьянец Е.А., Меерович Г.А., Деркачева В.М., Оборотова Н.А., Стратонников А.А., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М., Полозкова А.П., Орлова О.Л., Герасимова Г.К., Лощенко В.Б., Ворожцов Г.Н., Барышников А.Ю. // *Росс. Биотерапевт. Ж.* – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 54–60.
45. Гуревич Д.Г., Меерович И.Г., Меерович Г.А., Воробьев С.И., Певгов В.Г., Смирнова З.С., Оборотова Н.А., Лукьянец Е.А., Барышников А.Ю. // *Там же*. – 2007 – Т. 6. – №2. – С. 50–54.
46. Meerovich I.G., Smirnova Z.S., Oborotova N.A., Lukyanets E.A., Meerovich G.A., Derkacheva V.M., Polozkova A.P., Kubasova I.Yu., Baryshnikov A.Yu. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2005. – Vol. 139. – P. 427–430.
47. Меерович И.Г., Оборотова Н.А. // *Росс. Биотерапевт. Ж.* – 2003 – Т. 2. – С.3–8.
48. Ластовой А. П., Авраменко Г. В. // *Макрогетероциклы / Macroheterocycles*. – 2013. – Т. 6. – С. 98–105.
49. Figueira F., Cavaleiro J.A.S., Tomé J. P.C. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. – 2011. – Vol. 15. – P. 517–533.
50. Bechet D., Couleaud P., Frochot C., Viriot M.L., Guillemin F., Barberi-Heibot M. // *Trends in Biotechnology*. – 2008. – Vol. 26. – P. 612–621.
51. Brigger I., Dubernet C., Couvreur P. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2002. – Vol. 54. – P. 631–651.
52. Chatterjee D.K., Fong L.S., Zhang Y. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – Vol. 60. – P. 1627–1637.
53. Рябова А.В., Поминова Д.В., Климов А.И., Крутяков Ю.А., Лисичкин Г.В., Соловьева Л.И., Лукьянец Е.А., Лощенко В.Б., Конов В.И. // *Росс. хим. журнал*. – 2013. – В печати.
54. Svenskaya Y., Parakhonskiy B., Naase A., Atkin V., Lukyanets E., Gorin D., Antolini R. *Biophysical Chemistry*. – 2013. In press.
55. Макарова Е.А., Королева Г.В., Лукьянец Е.А. // *Журнал общей химии*. – 1999. – Т. 69. – Вып. 8. – С. 1356–1361.
56. Макарова Е.А., Королева Г.В., Лукьянец Е.А. // *Журнал общей химии*. – 2001. – Т. 71. – С. 874–875.
57. Макарова Е.А., Королева Г.В., Лукьянец Е.А. Ворожцов Г.Н., Коган Е.А., Лощенко В.Б., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Меерович Г.А., Торшина Н.Л., Южакова О.А. // *Пат. РФ 2 146 144* (2000). *Бюл. № 7* (2000).
58. Makarova E.A., Korolyova G.V., Tok O.L., Lukyanets E.A. // *Journal Porphyrins Phthalocyanines*. – 2000. – Vol. 4. – N 5. – P. 525–531.
59. Miva H., Makarova E.A., Ishii K., Lukyanets E. A., Kobayashi N. // *Chemistry. A European Journal*. 2002. – Vol. 8. – N 5. – P. 1082–1090.
60. Fukuda T., Makarova E.A., Lukyanets E. A., Kobayashi N. // *Chemistry. A European Journal*. – 2004. – Vol. 10. – N 1. – P. 117–133.
61. Барканова С.В., Быстрицкий Г.И., Ворожцов Г.Н. и др. // *Патент РФ 2 278 119* (2006) // *Бюл. изобр.* – 2006. – № 17.
62. Иванова–Радкевич В.И., Умнова Л.В., Барканова С.В., Макарова Е.А., Лукьянец Е.А. // *Росс. Биотерапевт. Ж.* – 2008(3). – P. 39–41.
63. Ivanova–Radkevich V.I., Umnova L.V., Barkanova S.V., Makarova E.A., Lukyanets E.A. // *13th Congress of the European Society of Photobiology and 2th Conference European Platform for*

- Photodynamic Medicine (EPPM) (Wroclaw, Poland). Book of Abstracts. – 2009. – P. 146.
64. Lukyanets E.A. // Near-Infrared Dyes for High Technology Applications. Ed. S. Daehne et al. Kluwer. – 1998. – P. 307–324.
 65. Spikes J.D., van Lier J.E., Bommer J.C. // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 1995. – Vol. – 91. – P. 193–198.
 66. Zuk M. M., Rihter B. D., Kenney M. E., Rodgers M. A. J. // Photochem. Photobiol. – 1996. – Vol. 63. – P. 132–140.
 67. Dashkevich S. N., Lukyanets E. A., Loshchenov V. B. // Book of Abstracts of XIII Intern. Symposium on Med. Chem. – 1994. – Paris. – P. 232.
 68. Ворожцов Г.Н., Дашкевич С.Н., Лощенов В.Б. // Пат. РФ 2071320 (1997).
 69. Schastak S., Shulga A., Berr F., Wiedemann P. // US Patent 6410568 (2002).
 70. Yakubovskaya Raisa I., Plotnikova Ekaterina A., Plutinskaya Anna D., Morozova Natalya B., Chissov Valery I., Makarova Elena A., Dudkin Semen V., Lukyanets Evgeny A., Vorozhtsov Georgy N. // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 2013. – In press.
 71. Krasnovsky A., Alekseeva V., Kuznetsova N., Savvina L., Slivka L., Kaliya O., Lukyanets E. // 3d International Conference on Oxidation Technologies for Water and Wastewater Treatment. Ed. A. Vogelphohl. – 2003. – Goslar. Germany. CUTEC–Serial Publ. N 57. – P.594.
 72. Donyagina V.F., Shimizu S., Kobayashi N., Lukyanets E.A. // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 6152–6154.
 73. Иванова–Радкевич В. И., Негримовский В.М., Барканова С.В., Макарова Е.А., Донягина В.Ф., Плетенева Т.В. // Химико–Фармацевт. Ж. – 2009. – Т. 43, № 5. – С. 7–10.
 74. Коган Е.А., Лощенов В.Б., Лукьянец Е.А., Негримовский В.М., Южакова О.А., Калия О.А., Кузнецова Н.А., Пыхтина Е.В., Уланова Л.А., Ковалева М.А., Лужков Ю.М., Ворожцов Г.Н., Меерович Г.А., Торшина Н.Л. // Пат. РФ 2164136 (1999); Бюлл. изобр. 2001. № 8.
 75. Patrice Th., Dickson E. F. G., Kennedy J. C., Pottier R. H. // Photodynamic Therapy. – 2003. – Vol. 2. – P. 81–104.
 76. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, Е.В. Филоненко. – М. 2012.
 77. Field G.F., Zally W.J. // Synthesis. – 1979. N 3. – P. 295–296.
 78. Золина Н.В., Лукьянец Е.А., Самойлова Г.Е., Ткач И.И. // Пат. РФ 2141472 (1999). Бюлл. изобр. 1999. № 32.
 79. Беляков Н.Г., Ворожцов Г.Н., Золина Н.В., Космынина Г.В., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А., Немцова Е.Р., Самойлова Г.Е., Соколов В.В., Ткач И.И., Чиссов В.И., Якубовская Р.И. // Пат. РФ 2146667 (2000). Бюлл. изобр. – 2000. – № 8.
 80. Ворожцов Г.Н., Конарев А.А., Лукьянец Е.А., Негримовский В.М. // Патент РФ №2260585 (2005).
 81. Berg K. // Comprehensive Series in Photosciences. 2002. N 2 (Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnosis in Dermatology). – P. 115–162.
 82. Негримовский В.М., Ворожцов Г.Н., Гладышева Т.Х., Горелик М.В., Кузьмин С.Г., Лукьянец Е.А., Самойлова Г.Е. // Пат. РФ 2270189 (2006). Бюлл. изобр. – 2006. – № 5.

SEARCH FOR NEW PHOTOSENSITIZERS IN PHOTODYNAMIC THERAPY

E.A. Lukyanets

Research Institute of Organic Intermediates and Dyes, Moscow

The review of photosensitizers for photodynamic therapy and fluorescent diagnosis, which are being developed, investigated and applied in clinical practice in Russia and other countries, is represented. Principal properties of photosensitizers based on derivatives of hematoporphirin, chlorines, phtalocyanines, naphthalocyanines, benzoporphyrins, pheophorbides, porphycenes etc are described. Main drugs based on these agents are listed, the field of clinical application is indicated. Special consideration is given to phtalocyanines derivatives and its structural analogues. In particular Russian photosensitizers developed in Research Institute of Organic Intermediates and Dyes under the Program for development and health care practical assimilation of new methods and means of prevention, diagnosis and treatment of cancer, infection and other hazardous diseases are traversed in the article. Methods of synthesis are described, spectral, physical and biological characteristics of synthesized compounds are shown.

Keywords: photosensitizer, photodynamic therapy, phtalocyanines

Контакты: Е.А. Лукьянец; тел.: 8 (499) 254-95-47; mailto: rmeluk@niopik.ru